Lane Medical Library

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
Direktor Professor Dr. Broemser

Über das Wesen der Azidose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Emil Freund
Zahnarzt aus München

München 1934

Bayerische Druckerei & Verlagsanstalt G.m.b.H., Müllerstr. 27

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. A. Hahn

Tag der mündlichen Prüfung:
26. Juli 1934

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153312_0409

Naunyn bezeichnete die pathologische Uebersäuerung des Blutes, welche durch die von Stadelmann und Minkowski (30) im Harn von Zuckerkranken entdeckte Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure beim schweren Diabetes hervorgerufen wird, als Azidose. Er betrachtete diesen Zustand als eine Säurevergiftung, deren höchster Grad im Coma diabeticum in Erscheinung tritt. Jedoch bemerkte schon Stadelmann (30), daß die klinischen Erscheinungen beim diabetischen Koma ähnliche waren wie die, welche bei der von Walter (47) ausgeführten experimentellen Säurevergiftung am Kaninchen beobachtet werden konnten. Es wurde offenbar, daß die Säureüberladung des Organismus das ausschlaggebende Moment, die Art der Säure aber nicht von entscheidender Bedeutung sei, um das Krankheitsbild einer Azidose hervorzurufen. Walter fand bei seinen oben erwähnten Tierversuchen eine vermehrte Ammoniakausscheidung im Harn und eine hochgradige Verminderung des Kohlensäuregehaltes des Blutes, und schon damals erkannte man, daß der Kohlensäuregehalt des Blutes in der Hauptsache ein Gradmesser für dessen Alkaligehalt sei, eine Tatsache, die erst durch die Forschungen der neueren Zeit wieder in den Vordergrund gerückt und praktisch ausgewertet wurde. Die weitere Forschung galt damals der chemischen Zusammensetzung der bei der Azidose auftretenden Säuren und deren Muttersubstanzen. Lange Zeit galten die Kohlehydrate, dann die Eiweißstoffe als Quelle der Azetonkörper, bis dann viel später die antiketogene Wirkung der Kohlehydrate erkannt wurde und Levy die Fette in der Hauptsache als Ausgangsmaterial der Azetonkörper feststellte (30).

Hatte man so mit dem Studium des Fettsäureabbaues manchen Irrtum beseitigt und die Azidosefrage in vieler Beziehung aufgehellt, so gelang es doch erst der modernen Forschung, die sich mit dem physikalisch-chemischen Verhalten des Blutes beim Gesunden und Kranken beschäftigte, dem Kern des Problems näherzukommen.

Es handelt sich bei Azidose um einen Zustand des Organismus, in welchem überschüssige Säuren vom Körper nicht mehr in derselben Menge und im gleichen Zeitmaß ausgeschieden werden, als sie im Stoffwechsel gebildet oder von außen eingeführt werden (32). Es entsteht so eine Gefährdung des Säure-Basengleichgewichtes. Da letzteres aber für die ungestörte Funktion der Organe ausschlaggebend ist, sucht der Körper seine normale Blutreaktion mit allen Mitteln zu verteidigen. Welche Vorgänge sich dabei im Säure-Basenhaushalt abspielen, soll im folgenden betrachtet werden.

Das Regulierungssystem des Körpers zur Erhaltung des Säure-Basengleichgewichtes.

Schon der normale Stoffwechsel schafft fortwährend Bedingungen, welche eine Bedrohung der für den Organismus unbedingt notwendigen schwach alkalischen Reaktion des Blutes zur Folge haben könnten. Es bildet sich regelmäßig Kohlensäure in großen Mengen, ferner Milchsäure als Zwischenprodukt des Muskelstoffwechsels, aus dem Eiweißstoffwechsel entstehen Schwefelsäure und Phosphorsäure, aus den Purinbasen bildet sich Harnsäure. Die Drüsen der Magenschleimhaut liefern außerdem noch ziemliche Mengen saurer Valenzen. Gewisse organische Säuren, die normal intermediär abgebaut werden, müssen unter pathologischen Verhältnissen ausgeschieden werden. Nach Hasselbach (15) griff die Ueberzeugung immer mehr Platz, daß die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes eine physiologische Konstante sei. Er bewies durch Experimente, durch die er eine stark veränderte Kohlensäurespannung erzielte und eine bedeutende Verschiebung des Ionengleichgewichtes im Harn erreichte, daß trotzdem die Blutreaktion normal blieb. Die Erhaltung seiner aktuellen Reaktion schützt der Körper scheinbar jeweils durch Verschiebung des Gleichgewichtes der weniger wichtigen Ionen. Wie wir im folgenden sehen werden, ist es ein umfangreiches Regulierungssystem, das dem Körper hierzu zur Verfügung steht.

Einige allgemeine physikalisch-chemische Bemerkungen seien vorausgeschickt: Die Reaktion einer Flüssigkeit ist bedingt durch die Konzentration der Wasserstoff- und Hydroxylionen, die in einer bestimmten Menge derselben enthalten sind. Ein Ueberwiegen der OH'-Ionen gibt alkalische, ein Ueberwiegen der H-Ionen gibt saure Reaktion. Die Wasserstoffionenkonzentration einer Flüssigkeit ist die Zahl, welche angibt, wieviel Gramm H-Ionen in 1 Liter der Flüssigkeit enthalten sind. Sie wird ausgedrückt durch das Symbol [H]. Bei einer neutralen Lösung ist die Konzentration der H- und OH'-Ionen gleich, und zwar ist hier bei 19° $[H] = 0{,}8 \cdot 10^{-7}$. Vielfach ist man übereingekommen, eine Flüssigkeitsreaktion nur durch Angabe des negativen Exponenten von 10 im Werte von [H] zu bezeichnen (14). Man benützt dafür das Symbol P^H. Der Wasserstoffexponent, der eine neutrale Reaktion anzeigt, ist also $P^H = 7$. Zahlen, die kleiner sind wie 7, bedeuten demnach saure Reaktion, Zahlen, die größer sind wie 7, bedeuten alkalische Reaktion der betreffenden Flüssigkeit. Bei 38° beträgt $[H] = 1{,}8 \cdot 10^{-7}$ der Neutralitätspunkt ist bei 38° also bei $P^H = 6{,}75$.

Das menschliche Blut hat eine durchschnittliche Wasserstoffionenkonzentration von 7,35, ist also eine fast neutrale, nur ganz schwach alkalische Flüssigkeit. Es ist dies ein wichtiges Ergebnis der modernen Forschung, denn früher, als noch die titrimetrischen

Untersuchungsmethoden üblich waren, wurde das Blut fälschlich für eine stärker alkalische Flüssigkeit gehalten. Das P^H des arteriellen Blutes ist von dem des venösen Blutes praktisch kaum verschieden, obwohl der Kohlensäurepartialdruck im Venenblut größer ist als in den Arterien. Dieser Umstand hängt mit der guten Pufferung des Blutes zusammen, die einen der Hauptfaktoren des zu untersuchenden Regulierungssystemes darstellt.

Die Pufferung des Blutes.

Puffer sind Lösungen schwacher Säuren mit ihren Salzen, sie zeichnen sich durch die Fähigkeit aus, jeder Aenderung ihrer H-Ionenkonzentration starken Widerstand entgegenzusetzen.

Das Blutserum enthält einen Karbonatpuffer, der aus der schwachen Kohlensäure und Bikarbonat besteht, sowie einen Phosphatpuffer, welcher aus $Na\ H_2\ PO_4$ und $Na_2\ H\ PO_4$ gebildet wird. Die Bedeutung der Eiweißstoffe hinsichtlich der Pufferwirkung ist gering. Im Vergleich zum Phosphatpuffer ist der Karbonatpuffer viel labiler, die freie Kohlensäure kann sehr leicht durch die Atemwege ausgeschieden werden, während die Puffersäure der Phosphate fast nur durch die Nieren langsam den Körper verläßt. Von Wichtigkeit ist daher lediglich der Karbonatpuffer und praktisch braucht man nur diesen zu berücksichtigen. In vereinfachter Betrachtung (14) stellt also das Blutserum eine wäßrige Lösung dar von freier CO_2 und $Na\ HCO_3$ nach der Gleichung $[H] = 3 . 10^{-7} \frac{[CO_2]}{[Na\ HCO_3]}$. Maßgebend für die Wasserstoffionenkonzentration ist daher das Verhältnis von $CO_2 : Na\ HCO_3$. Der Karbonatpuffer für sich wäre aber nicht in der Lage, die wichtige Aufgabe zu erfüllen, die Konstanz der aktuellen Reaktion des Blutes zu wahren. Das Gesamtblut enthält eine wesentlich bessere Pufferung als das Serum allein. Die roten Blutkörperchen spielen in dieser Hinsicht eine ausschlaggebende Rolle und scheinen die aller anderen Eiweißlösungen wesentlich zu übertreffen. Es kommt dem Oxyhämoglobin ein bedeutend höherer Säurecharakter zu als dem Hämoglobin. Es bedingt durch seinen Ampholytencharakter die ungewöhnlich große Stabilität des Blutes gegen eine Verschiebung der Wasserstoffzahl (15). Dadurch, daß das Blut in den Geweben Sauerstoff abgegeben hat, nimmt der Anteil des Oxyhämoglobins am Gesamtfarbstoff ab. Im venösen Blut findet sich Hämoglobin gegenüber Oxyhämoglobin im Ueberschuß, im Arterienblut ist es umgekehrt. Als Folge der Gewebsatmung ist eben ein Teil der stärkeren Säure Oxyhämoglobin in die schwächere Säure Hämoglobin übergegangen. Damit wird auch ein Teil des Alkali, das an das Oxyhämoglobin gebunden war, frei und steht nun zur Bindung der Kohlensäure zur Verfügung (14). Hahn sagt: „Ein Teil des Alkali pendelt zwischen Oxyhämoglobin

und freier Kohlensäure hin und her.“ Im arteriellen Blut ist es an Oxyhämoglobin gebunden, im venösen Blut bindet es sich an die Kohlensäure, die von den Geweben stammt.

Die Alkalireserve.

Eine große Bedeutung hinsichtlich des Reaktionsgleichgewichtes kommt der sogenannten Alkalireserve zu. Als Alkalireserve bezeichnet man nach Cullen und van Slyke (35) die Summe der bei einer bestimmten Kohlensäurespannung (im allgemeinen auf 40 mm Hg Spannung umgerechnet) zur Bindung freier Kohlensäure im Blut vorhandenen basischen Valenzen. Da die basischen Valenzen vornehmlich durch das Bikarbonat dargestellt werden, könnte man der Einfachheit halber wohl auch kurzweg Bikarbonatreserve sagen. Ist die Alkalireserve oder CO_2-Kapazität normal, so spricht man neuerdings von Eukapnie, ist sie erhöht, von Hyperkapnie, ist sie erniedrigt, von Hypokapnie (3).

Wenn nun z. B. nichtflüchtige Säuren im Körper auftreten, so wird ein Teil des vorhandenen Alkali von ihnen beschlagnahmt, indem die schwächere Kohlensäure aus ihrer Alkaliverbindung ausgetrieben wird. Da aber der Körper die H-Ionenkonzentration konstant zu halten versucht, muß zur Wahrung des Verhältnisses $[H] = 3 . 10^{-7} \frac{(CO_2)}{(NaHCO_3)}$ bei vermindertem $NaHCO_3$ auch die Menge der freien Kohlensäure entsprechend herabgesetzt werden, wenn keine Reaktionsverschiebung nach der sauren Seite stattfinden soll. Hier tritt ein weiterer Regulator des Säure-Basengleichgewichtes in Tätigkeit, nämlich

die Atmung.

Die überschüssige Kohlensäure wird abgedunstet, und zwar bis die freie Kohlensäure die proportional gleiche Verminderung erfahren hat wie das Karbonat. Die Reaktion des Blutes bleibt also normalerweise konstant, die Kohlensäurespannung und Alkalireserve aber sind veränderliche Größen. Im gegebenen Fall ist die Alkalireserve herabgesetzt und damit die Fähigkeit des Blutes, weitere Säuren zu binden, vermindert. Nach der Reaktionstheorie von Winterstein (48) stellen weder die Kohlensäurespannung des Blutes noch der Sauerstoffmangel als solcher, sondern einzig allein die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes die chemische Regulierung für die Atmung dar (49). Die Reaktion des die Zellen des Atemzentrums umspülenden Arterienblutes und der Gewebsflüssigkeit gibt den nervösen Anreiz. Zu diesem Resultat ist auch Hasselbach auf Grund seiner Untersuchungen gekommen (16). Das Atemzentrum ist, wie Porges, Leimdörfer und Markowici gleichzeitig und unabhängig von Winterstein feststellten (50), ein sehr empfindlicher Regulator, der auch auf die feinsten nicht meßbaren Veränderungen der Blutreaktion sofort aus-

gleichend wirkt. Bei Auftreten stärkerer Säurekonzentration antwortet die Lungentätigkeit mit Hyperventilation, die sich bis zur großen Atmung steigern kann (z. B. Kußmaul'sche Atmung beim schweren Diabetes). Es wird so die vermehrte Blutkohlensäure hinausgeschafft und die erhöhte CO_2-Spannung in den Lungenalveolen und im Blut herabgesetzt bis nach Möglichkeit H_2CO_3 : $NaHCO_3$ wieder normal ist.

Nierentätigkeit und Ammoniakbildung.

Die Kohlensäureabdunstung der flüchtigen Säuren durch die Lunge ist aber nur eine provisorische Maßnahme, die einer augenblicklichen Aenderung der Blutreaktion vorbeugt, aber nicht zur Beseitigung der im Blut angehäuften fixen Säuren beiträgt. Diese müssen durch die Nieren ausgeschieden werden, wenn eine Azidose vermieden bzw. beseitigt werden soll. Die Nieren haben die wichtige Aufgabe, die Blutsalze zum Teil als dissoziierte und undissoziierte Säuren auszuscheiden und dadurch wird Alkali eingespart. Die Ausscheidungstätigkeit ist an einer stark sauren Harnreaktion zu erkennen.

Ein weiteres hervorragendes Mittel zur Eliminierung überschüssiger Säuren hat der Körper in Form des alkalisch reagierenden Ammoniaks, welches er im Bedarfsfall in reichlichen Mengen der Harnstoffsynthese entzieht. Die nichtflüchtigen Säuren werden an das Ammoniak gebunden ausgeschieden und der Ammoniakgehalt des Harns ist in vielen Fällen ein wichtiger Indikator für eine Uebersäuerung des Organismus. Die drei Werte [H], freie Kohlensäuremenge und Bikarbonatgehalt des Blutes stehen, wie schon erwähnt, in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis. Wenn zwei Werte davon bekannt sind, ist dadurch der dritte Wert bestimmt.

Die Messung der Azidose.

Direkte Bestimmung der H-Ionenkonzentration des Blutes.

Früher wurde die Titrationsmethode verwandt, doch ist dieses Verfahren, wie Friedenthals Arbeiten zeigten, ungenau und ergab falsche Resultate (16, 31).

Heute hat man für die Messung des P^H im Blut die elektrometrische Methode als die genaueste (19) (4). Der regulierte Wasserstoffexponent des Blutes wird bestimmt mittels der Wasserstoffkette mit den Michaeli'schen U-Elektroden (26).

Für Serienversuche an kleinen Tieren, wo größere Blutentnahme eine Aderlaßwirkung zur Folge haben könnte, die das Ergebnis ungenau machen könnte, hat Laubender mit der Winterstein'schen Mikroelektrode gute Erfahrungen gemacht, die schon in 0,1—0,2 ccm Blut mit der Gaskettenmethode zu messen gestattet (26).

Die kolorimetrische oder Indikatorenmethode, welche Sörensen ausgearbeitet hat, gibt in einfacher Weise auch Auskunft über die H-Ionenkonzentration, doch ist sie für kohlensäurehaltige Flüssigkeiten, also auch für Blut, weniger geeignet. Wie Baumann in der Deutschen Zeitschrift für Chirurgie schreibt (3), können auch bei exaktester Ausführung diese Messungen wegen der nicht ausschaltbaren Fehlerquellen nie ein sicheres Ergebnis liefern. Immerhin kommt einem aus vielen derartigen Fällen errechneten Durchschnittswert eine gewisse Bedeutung zu.

Als Mittelwert für normale Blutreaktion wird von H. Straub, Meier und Schlagintweit (4) ein $P^H = 7{,}35$ angegeben mit Schwankungen bei der gasometrischen Meßmethode von 7,28—7,40 und bei der elektrometrischen Methode von 7,31—7,43. Auch die Feststellungen verschiedener anderer Autoren zeigen hierin eine große Uebereinstimmung. So fanden Hasselbach $P^H = 7{,}26$ bis 7,39, Means, Bock und Woodwell $P^H = 7{,}32$—7,35, Peters und Rule $P^H = 7{,}25$—7,45 (6), C. Sonne und E. Jarlöv fanden bei 12 gesunden Versuchspersonen $P^H = 7{,}28$ bis 7,33 im Durchschnitt.

Lundsgaard (31) führt die Messungen von 9 Forschern an, aus deren Durchschnittswerten er selbst wieder den Mittelwert von $P^H = 7{,}41$ berechnet.

Die normale Schwankungsbreite der Weltliteratur beträgt nach Baumann (3) 7,32—7,43 (nach dem Diagramm von van Slyke 7,30—7,50), die pathologische Schwankungsbreite der Weltliteratur umfaßt den Wert des P^H 7,30—7,0 nach der sauren Seite und 7,45—7,80 nach der alkalischen Seite. Diese Werte werden als äußerste mit dem Leben noch vereinbarliche bezeichnet. Die Grenzen von $P^H = 7{,}27$—7,21 gelten für die dekompensierte Hypokapnie. Im Stadium des Präkoma wurden Zahlen von 7,23—7,06, im effektiven Koma bis 6,94 für P^H gefunden (34) (Cullen, Jonas, Endres).

Es wurde also nie beobachtet, daß das Blut jemals auch in den letzten Phasen des Coma diabeticum seine alkalische Reaktion verloren hätte, da die neutrale Reaktion bei einer Temperatur von 37° ein $P^H = 6{,}76$ erweist (34). Wie schon früher erwähnt, ist das P^H des venösen Blutes von dem des arteriellen kaum verschieden.

Beim Blut gestattet die direkte Messung der H-Ionenkonzentration allein nur dann den Nachweis einer Störung des Säure-Basengleichgewichtes, wenn die aktuelle Reaktion verändert ist, also ist in sehr vielen Fällen mit dieser Methode nicht auszukommen.

Die Bestimmung der freien und der als Bikarbonat gebundenen Kohlensäure ist heute die meist angewandte und sicherste Methode zur Ermittlung der Blutreaktion.

Da die Alveolarluft hinsichtlich ihres Kohlensäuregehalts im Spannungsgleichgewicht mit dem arteriellen Blut steht, welches die Lungen verläßt, bekommt man durch

Messung der alveolären Kohlensäurespannung nach Haldane

den Wert für die Kohlensäurespannung im arteriellen Blut. Das Haldane'sche Prinzip besteht darin, daß die Versuchsperson zwecks direkter Gewinnung von Alveolarluft eine rasche und tiefe Ausatmung durch einen langen Schlauch ausführt. Die nach Beendigung der Ausatmung im Schlauch verbliebene und nahe am Mund entnommene Luft wird in ihrer Zusammensetzung als der Alveolarluft gleichwertig erachtet und im Haldane'schen Apparat analysiert (24).

Haldane und Priestley stellten fest, daß die alveoläre Kohlensäurespannung durchaus nicht bei allen Menschen die gleiche ist, daß sie aber bei ein und demselben Menschen selbst unter verschiedenen Bedingungen fast vollkommen konstant erhalten wird. Die Mittelwerte liegen normal zwischen 35 und 45 mm Hg, es wird daher allgemein ein Durchschnitt von 40 mm Hg angenommen. Priestley fand bei sich selbst einen Mittelwert von 44,6 mm Hg, bei Haldane 39,8 mm Hg (24). Bei mehreren Versuchspersonen fand Jenny (24) bei Messungen, die an fünf verschiedenen Tagen ausgeführt wurden, einen Mittelwert von 39,2—41,2 mm Hg. Bei schwerer Azidose kann der Wert der Kohlensäurespannung bis auf 20 mm Hg herabgesetzt sein. Im diabetischen Koma wurden Werte von 10 mm Hg (Straub) beobachtet. Kenneway, Pembrey und Poulton beobachteten im Koma sogar Werte von nur 8,7 mm Hg (34).

Auf der

Messung der venösen alveolären CO_2-Spannung

ist die Plesch'sche Sackluftmethode und deren Modifikationen aufgebaut (45). Nach diesem Verfahren wird die geschlossene Alveolarluft mit dem venösen Blut des rechten Herzens künstlich ins Spannungsgleichgewicht gesetzt. Doch ist diese Analyse am Venenblut nach Straub (4) nicht eindeutig, denn die Aenderung der CO_2-Spannung des Venenblutes kann auch durch die Aenderung der Zirkulation oder Kohlensäurebindung in den Geweben hervorgerufen werden.

Die Bestimmung des CO_2-Bindungsvermögens,

also die Feststellung der **Alkalireserve** geschieht am besten nach einem von van Slyke angegebenen Verfahren (4). Es wird eine kleine Menge durch Arterienpunktion unter Luftabschluß (Paraffin) gewonnenen Blutes, dessen Gerinnung durch Zusatz von Hirudin verhindert wird, mit Luft von bestimmtem Kohlensäuregehalt solange geschüttelt, bis völliger Ausgleich der Gasspannungen eingetreten ist. Für eine einfache Uebereinstimmung über normales und ab-

normales CO_2-Bindungsvermögen hat man es eingeführt, die gebundene CO_2-Menge bei der festgesetzten durchschnittlichen CO_2-Spannung von 40 mm Hg anzugeben, bzw. auf diese Spannung umzurechnen. Es wird der gesamte CO_2-Gehalt der entnommenen Blutmenge, also die freie und gebundene Kohlensäure gemessen. Der Wert der gebundenen CO_2 wird nach Umrechnung auf 0° und 760 mm Hg und unter Abzug der freien physikalisch gelösten Kohlensäure in Volumenprozent ausgedrückt. Je mehr alkalische Valenzen im Blut enthalten sind, desto mehr Säure nimmt das Blut auf. Das Verfahren ist nach Henderson und Hasselbach gut begründet und gibt auch schon Ausschläge, wo die chemisch-physikalische Methode noch nichts erkennen läßt, z. B. bei der kompensierten Azidose. Es sind mit dieser mehrfach verbesserten Methode in der neueren Zeit eine große Anzahl von Bestimmungen der Blutalkalimenge gemacht worden.

Der Normalbereich der Alkalireserve liegt bei 40 mm Kohlensäurespannung zwischen 50—65 Vol.% (34), Peters und Rule grenzten ihn mit 43—55 Vol.% ab, nach Straub, Gollwitzer-Meier und Schlagintweit liegt er zwischen 43—58 Vol.% (6). Lichtwitz fand bei gesunden Erwachsenen Werte von 77—53 Vol.% (27). Werte, die niedriger sind als 40 Vol.%, zeigen bereits eine mäßige Azidose an, im Coma diabeticum kommt sogar ein Absinken bis auf 15 und 10 Vol.% vor, wie an Kranken an der Breslauer Universitätsklinik beobachtet wurde (36). Nach Messungen, die an diesem Institut an etwa 250 Fällen vorgenommen wurden, scheinen Werte zwischen 40—50 Vol.% noch als normal zu bezeichnen zu sein, es wurden auch hier Werte von 60—70 Vol.% gefunden, die Mehrzahl der Resultate bewegte sich jedoch zwischen 40—55 Vol.%. Es ist also, wie die Ergebnisse zeigen, die Spanne der normalen Werte absolut nicht scharf abzugrenzen. Vermutlich mag für den einen schon ein pathologischer Wert sein, was für den anderen noch als normaler Wert zu bezeichnen ist.

Das Kohlensäure-Diagramm.

Von allen Methoden, die möglichen Formen der Veränderungen im Säure-Basengleichgewicht des Blutes zu studieren, ist die Aufstellung und Betrachtung des Kohlensäurediagramms wohl die beste. J. Henderson, H. Straub, Gollwitzer-Meier, van Slyke und andere Forscher haben sich eingehend mit der Aufstellung solcher Diagramme beschäftigt. Es lassen sich hieraus die physikalisch-chemischen Faktoren gut erkennen, welche auf die Regulierung der Reaktion der Körperflüssigkeiten einen Einfluß haben.

Will man von einem Patienten die CO_2-Bindungskurve aufstellen, so wird so vorgegangen, daß man nach Loewy (35) mehrere Blutproben, am besten drei, in einem Tonometer mit Atmosphären

verschiedener Kohlensäurespannung absättigt. Zweckmäßig ermittelt man 1 Punkt mit sehr niedriger, 1 Punkt mit der im normalen Blut annähernd übereinstimmenden CO_2-Spannung von etwa 40 mm Hg und 1 Punkt mit etwas höherer CO_2-Spannung. Für jede solche Spannung wird der Volumenprozentgehalt des Blutes an Kohlensäure bestimmt (21) und auf die Ordinate des Koordinatensystems eingetragen, während die gewählten CO_2-Spannungen auf der Abszisse vermerkt werden. Durch Verbindung der drei so analytisch ermittelten Punkte der Kohlensäurewerte erhält man die Kohlensäurebindungskurve. Ist auch der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes bestimmt worden, so trägt man diesen Wert ebenfalls in die Kurve ein und erhält so den Arterienpunkt.

Da die H-Zahl des Blutes nur vom Verhältnis der freien zur gebundenen CO_2 abhängt, liegen die Punkte gleicher H-Zahl, die nach einer von Hasselbach auf Grund des Massenwirkungsgesetzes aufgestellten Formel berechnet werden oder gasometrisch bestimmt werden (15), auf geraden, vom Nullpunkt ausgehenden Linien. So kann man für jeden Punkt der Kohlensäurebindungskurve die Wasserstoffionenkonzentration ersehen. Ist der Arterienpunkt bekannt, so zeigt die durch ihn gezogene Linie (Isohydre) die H-Zahl des Blutes an.

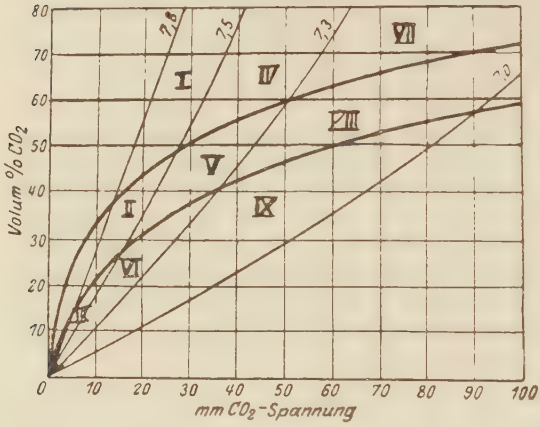
Beim Gesunden ist nun der Verlauf der CO_2-Bindungskurve wohl individuell verschieden, jedoch nur wenig unterschiedlich. Bleibt im Blut das Verhältnis der freien CO_2 zur gebundenen CO_2 normal, so ändert sich auch die aktuelle Reaktion nicht, nimmt aber in $\frac{H_2CO_3}{Na\,HCO_3}$ der Zähler zu, so wird das Blut saurer. Die Kurve verläuft in diesem Falle flacher, sie ändert ihre Form und es liegt eine dekompensierte Azidose vor, auch manifeste oder echte Azidose genannt. Der umgekehrte Fall, ein steilerer Verlauf der Kurve, ergibt sich bei der dekompensierten Alkalose, wenn H_2CO_3 gegenüber $NaHCO_3$ unverhältnismäßig vermindert ist.

Sind CO_2 und $Na\,HCO_3$ gleichmäßig erhöht (kompensierte Alkalose), so liegt die Kurve über dem Normalbereich, bei gleichmäßiger Verminderung beider Faktoren liegt sie unter dem Normalbereich (kompensierte Azidose). Eine Veränderung des Kohlensäurebindungsvermögens des Blutes kommt also in der Lage der Kurve im Koordinatensystem zum Ausdruck.

In dem in der Wiedergabe von Straub beigefügten van Slyke'schen Kohlensäurediagramm (39) sind die den Bezirk des normalen CO_2-Bindungsvermögens (eukapnischer Bezirk) begrenzenden CO_2-Bindungskurven eingetragen. Dieser Bezirk ist durch zahlreiche Untersuchungen festgelegt worden. Ferner sind von den Linien gleicher Wasserstoffzahl diejenigen eingetragen, welche die

Grenzen der noch normalen H-Ionenkonzentration wiedergeben, nämlich P^{H} 7,3—7,5, und die, welche dem äußersten am Lebenden noch beobachteten Wasserstoffexponenten entsprechen, nämlich P^{H} 7,0 und 7,8.

Darstellung des Säure-Basengleichgewichts im Arterienblut nach dem CO_2-Diagramm von van Slyke.



Bezirk I Dekompensierter Alkaliüberschuß
Bezirk II Dekompensiertes CO_2-Defizit
Bezirk III Dekompensiertes CO_2-Defizit
Bezirk IV Kompensierter Alkali- oder CO_2-Ueberschuß
Bezirk V Normales Säure-Basengleichgewicht
Bezirk VI Kompensiertes Alkali- oder CO_2-Defizit
Bezirk VII Dekompensierter CO_2-Ueberschuß
Bezirk VIII Dekompensierter CO_2-Ueberschuß
Bezirk IX Dekompensiertes Alkalidefizit.

Aus diesem Diagramm sind 9 verschiedene Zustände des Säure-Basengleichgewichts herauszulesen, welche auch praktisch vorkommen.

Bezirk V ist der Normalbereich, der durch die Grenzen der normalen CO_2-Bindungskurven und der normalen Wasserstoffzahlen bestimmt ist. Fällt der ermittelte Arterienpunkt eines Patienten in diesen Abschnitt, so liegt keine Störung des Säure-Basengleichgewichts vor (Eukapnie). Man beobachtet diesen Zustand beim gesunden Menschen in der Ruhe und in einer normalen Höhenlage, bei normaler Ernährung. Innerhalb dieses Normalbereiches schwankt aber auch beim Gesunden das Säure-Basengleichgewicht in physiologischen Grenzen. Erdt (11) fand regelmäßige, einer normalen Temperaturkurve ähnelnde Tagesschwankungen der alveolären CO_2-Spannung beim Gesunden, die durchschnittlich 1,4 mm betrugen. Porges, Leimdörfer und Marcowici stellten deutliche Schwankungen nach normaler Nahrungsaufnahme fest (24), verursacht durch die Sekretion des Magensaftes, der dem Blut saure Valenzen entzieht. Straub fand Variationen innerhalb der verschiedenen Jahreszeiten.

In Bezirk IV ist P^{H} normal, H_2CO_3 und $NaHCO_3$ gleichmäßig erhöht (Hyperkapnie). Es kann sich entweder um einen kompensierten Alkaliüberschuß oder um kompen-

sierten CO_2-Ueberschuß handeln, je nachdem ob vor der Kompensierung eine verminderte Alkali- oder Kohlensäureausscheidung vorlag. Die Entwicklung dieser kompensierten Alkalose wurde aus beiden Vorstadien heraus, also aus I und aus VII, VIII entstanden, beobachtet (39).

Einer kompensierten Bikarbonaterhöhung kann als Ursache eine forcierte Alkalitherapie zugrunde liegen. Wenn das Natron, wie es bei oraler Darreichung gewöhnlich der Fall ist, nicht zu schnell ins Blut gelangt, kann sich durch genügende CO_2-Retention die Gleichgewichtslage unter Umständen erhalten und es entwickelt sich IV unmittelbar aus I. Ist die Alkaliaufnahme jedoch rasch erfolgt, sodaß kein sofortiger Ausgleich durch CO_2-Verhaltung möglich ist, so entsteht erst ein dekompensierter Alkaliüberschuß (I), aus welchem sich dann der kompensierte Alkaliüberschuß mit der Zeit entwickeln kann.

Ein kompensierter CO_2-Ueberschuß kann bei Lungenemphysem infolge erschwerten Gasaustausches vorkommen, wie Porges unter anderem feststellte (37). Es geht meist das dekompensierte Stadium voraus, das sich durch eine Zyanose klinisch kundtut, die bei leichten Anstrengungen immer wieder auftritt. Der verzögerte Gasaustausch führt zu chronisch erhöhter CO_2-Spannung und der Körper vermehrt die Alkalireserve zum Ausgleich.

In Bezirk VI ist P^{II} normal, H_2CO_3 und $NaHCO_3$ gleichmäßig vermindert. Das CO_2-Bindungsvermögen ist herabgesetzt (Hypokapnie). Es ist der Zustand, welcher als kompensierte Azidose bezeichnet wird. Bei dieser Phase des Säure-Basengleichgewichts kann es sich um kompensiertes Alkali- oder kompensiertes CO_2-Defizit handeln.

Einem kompensierten Alkalidefizit kann eine Verminderung des Bikarbonatgehalts des Blutes, also eine dekompensierte Azidose vorausgegangen sein, die dann durch CO_2-Abdunstung reguliert wurde. So eine kompensierte Verminderung der Blutalkalien finden wir beim Diabetes infolge erhöhter Säureproduktion, und zwar in den leichten und mittelschweren Stadien dieser Krankheit, bei Verschlimmerung kann eine dekompensierte Hypokapnie daraus entstehen, wenn die Lungen bei starker Erniedrigung des CO_2-Bindungsvermögens die Wirkung der Alkaliverarmung auf die Blutreaktion nicht mehr aufzuheben vermögen (34). Um das Gleichgewicht wieder herzustellen wird die Atmung vertieft und CO_2 abgedunstet. Gleichzeitig besteht vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin sowie Phosphaturie.

Jedoch kann eine kompensierte Azidose auch auf Säureretention beruhen. Während beim Diabetes die Nieren mit der Ausscheidung der vermehrt produzierten Säuremengen nicht Schritt halten können, ist es bei Erkrankung dieser Ausscheidungsorgane dem Körper nicht möglich, sich selbst der physiologisch im intermediären

Stoffwechsel entstehenden Säuren zu entledigen und es kommt zur Säureanhäufung im Organismus, wie sie bei schweren Nephritiden von Porges und Leimdörfer (38) beobachtet wurden. Zugleich zeigen sich dann urämische Symptome. Die Ammoniakausscheidung im Harn ist in diesen Fällen sogar unter die Norm vermindert. Straub und Kloth. Meier untersuchten das Blut von 50 Nierenkranken und haben in zahlreichen Fällen eine deutliche Azidose beobachten können (45).

Auch während der Schwangerschaft wird infolge vermehrter Säurebildung eine relative Azidose beobachtet. Hasselbach und Gammeltoft (18) stellten eine Verminderung der CO_2-Spannung um 7 mm unter der Norm fest. Auch Novak und Porges kamen zu ähnlichen Resultaten, ebenso O. Bockelmann und J. Rother (7, 41).

Eine der Azidose ähnliche Herabsetzung der Alkalireserve kann auch bei kohlehydratfreier Kost oder bei Hunger entstehen. Da die Fette im Feuer der Kohlehydrate verbrennen, beobachtet man bei Kohlehydratkarenz oder völliger Nahrungsenthaltung auch beim Gesunden das Auftreten von Azetonstoffen, die sonst als normale Zwischenprodukte des Fettsäureabbaues sofort weiter verarbeitet werden. Diese bewirken, wenn auch nicht in dem Ausmaß wie beim Diabetes, eine Verminderung der Alkalireserve. Es wäre noch zu erwähnen, daß bei vermehrter Muskelarbeit und infolgedessen vermehrter Milchsäurebildung bei gleichzeitig vorhandenem erhöhten Sauerstoffbedarf ebenfalls Schwankungen des Säure-Basengleichgewichtes nach der saueren Seite hin beobachtet werden können. (Higgins.)

Solange P^{II} normal ist, ist der Verminderungsgrad der Alkalireserve ein genauer Maßstab der Größe der Säuremengen, die ins Blut treten.

Einem kompensierten CO_2-Defizit kann eine einseitige Verminderung der CO_2-Spannung (=dekompensierte Alkalose) vorausgegangen sein, die dann durch Senkung des Blutalkalis kompensiert wurde.

Sauerstoffmangel kann diesen Zustand herbeiführen. Bei Bergbesteigungen, die in größere Höhen führen und wo die alveoläre CO_2-Spannung im gleichen Verhältnis zum Barometerstand erniedrigt ist, läßt sich eine Herabsetzung des CO_2-Bindungsvermögens konstatieren. Van Slyke gibt an, daß Douglas, Haldane, Henderson und Schneider auf ihrer Pik'es Peak Expedition 1912 diesen Beweis erbrachten, gleiches wurde von Hasselbach und Lindhard bestätigt. Durch O_2-Mangel wird zunächst die Bergkrankheit verursacht. Durch die gesteigerte Atmung wird die CO_2-Spannung herabgesetzt. Die einsetzende Alkalose verursacht Mehrausscheidung von Alkalien, der herabgesetzte Alkalibestand verhindert anderseits eine Verringerung der

Atmung, auch wenn der Sauerstoffmangel behoben ist (Akklimatisation). Die Ammoniakausscheidung ist nicht erhöht, sondern sogar merkbar erniedrigt, und Hasselbach (17) erklärt, daß mit großer Wahrscheinlichkeit die relative Azidose, welche das Höhenklima hervorruft, mit der Minderproduktion von Ammoniak zusammenhängt.

In Bezirk VII und VIII ist P^H vermindert, CO_2 gegenüber $NaHCO_3$ erhöht, es liegt ein unkompensierter CO_2-Ueberschuß vor, die aktuelle Reaktion des Blutes ist nach der sauren Seite verschoben.

Diese Veränderung des Säure-Basengleichgewichtes kann durch Behinderung der Atemwege oder Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums hervorgerufen werden. In beiden Fällen wird die im Stoffwechsel entstehende Kohlensäure nicht genügend rasch aus dem Blut entfernt.

Wie van Slyke berichtet (39) wurde dieser Zustand von Hasselbach, Lundsgaard und Haldane erreicht durch Einatmung von 3 bis 5% kohlensäurehaltiger Luft. E. Jenni (24) beobachtet bei einer Versuchsperson, welcher er Morphium per os verabreichte, eine Steigerung der Kohlensäurespannung von 40,3 mm auf 42,9 mm Hg, während Beckmann eine Steigerung von 4 mm bei einem gleichen Versuch feststellen konnte (11). Der erste Effekt einer CO_2-Retention im Blut ist Vermehrung der freien CO_2 und Erhöhung der H-Ionenkonzentration, ohne daß zunächst die Alkalireserve nachkommt (VIII). Auch hier wird vermehrte Ammoniakausscheidung beobachtet und, falls nicht das Atemzentrum selbst in seiner Erregbarkeit herabgesetzt ist, tritt auch vertiefte Atmung in Erscheinung. Kompensatorisch erfolgt im weiteren Verlauf ein Anwachsen der Blutalkalien, wobei vermutlich auch den Geweben Alkalien entzogen werden.

In Bezirk IX ist P^H vermindert, $NaHCO_3$ gegenüber CO_2 herabgesetzt. Es liegt ein unkompensiertes Alkalidefizit vor, ein Zustand, der nach Hasselbach und Gammeltoft als unkompensierte Azidose bezeichnet wird.

Dieses Stadium wird besonders bei schweren Nierenerkrankungen und beim diabetischen Koma kurz vor dem Exitus angetroffen. Die Alkalireserve ist äußerst erniedrigt, die Atmung, welche fast bis zuletzt die CO_2-Spannung auf einem proportional niedrigen Stand gehalten hat, versagt nun, es kann kein Gleichgewicht mehr erzielt werden. Wir sehen die alveoläre CO_2-Spannung bis zu 10 mm Hg herabsinken, P^H bis auf 6,94 kurz vor dem Exitus erniedrigt (34).

Auch bei tiefer Aethernarkose läßt sich nach van Slyke eine derartige Verminderung des P^H beobachten.

Es sind noch die Fälle von Verschiebung des Säure-Basengleichgewichts nach der alkalischen Seite zu betrachten.

In Bezirk I besteht ein dekompensierter Alkaliüberschuß. P^H ist vergrößert, $NaHCO_3$ gegenüber CO_2 bedeutend erhöht.

Wie schon bei IV besprochen, kann eine medikamentöse oder experimentelle Alkalizufuhr von außen zu einer so starken Vermehrung der Blutalkalien führen, daß ein momentaner Ausgleich durch die natürliche Regulierung nicht möglich ist. Die CO_2-Bindungsfähigkeit ist über die Norm erhöht, was heute als Hyperkapnie bezeichnet wird.

Die Atmung ist verlangsamt, um möglichst Kohlensäure zurückzuhalten und eine Kompensierung zu erreichen. Die Diurese ist mäßig. Es wird Bikarbonat ausgeschieden, aber fast kein Ammoniak. Wenn keine Kompensierung Platz greift, können tetanusähnliche Symptome auftreten.

Bei Karzinomkranken besteht häufig eine Blutalkalose. Baumann stellte in 64 Fällen P^H-Verschiebungen nach der alkalischen Seite fest, die biologisch bedeutsame Werte erreichten (3).

In Bezirk II und III liegt dekompensiertes CO_2-Defizit vor. P^H ist vergrößert, CO_2 gegenüber $NaHCO_3$ herabgesetzt. Als Ursache dieser Gleichgewichtsverschiebung wäre forciertes Atmen oder Einatmen einer sauerstoffarmen Höhenluft möglich. Die Verminderung der alveolären CO_2-Spannung kann jedoch meist bald kompensiert werden, so daß dieser Zustand, wie schon bei VI beschrieben, gewöhnlich in kurzer Zeit nach VI und V hinübergeleitet wird.

Die genauere Kenntnis des Mechanismus der Neutralitätsregulation des Blutes führte also zur Aufdeckung einer größeren Anzahl von Zustandsmöglichkeiten im Säurebasenhaushalt, deren Grenzen überdies meist unscharf ineinander übergehen. Es ist hieraus klar ersichtlich, daß der Begriff Azidose heute nicht mehr scharf präzisiert werden kann, wenn man allen Bedingungen gerecht werden will. Verschiedentlich wurde versucht, neue Definitionen aufzustellen. Van Slyke und Cullen definierten 1917 Azidose als einen Zustand, in welchem das Bikarbonat das Blutes vermindert ist. Jedoch liegt beim dekompensierten CO_2-Ueberschuß, der mit einem verminderten Blut-P^H verbunden ist, keine Herabsetzung des Bikarbonats vor. Haldane bezeichnete die Verschiebung der aktuellen Reaktion im Sinne einer Vermehrung der H-Konzentration des Blutes als Azidose. Er läßt ganz außer Betracht, daß eine durch Alkalibeschlagnahme verursachte Azidose mehr oder weniger kompensiert sein kann. Von anderen wurde vorgeschlagen, die alte Definition Naunyn's wieder einzuführen, was erst recht auf große Widersprüche stößt. Besser wäre es vielleicht, das Wort Azidose nicht zu gebrauchen und nur von ausgeglichenem und unaus-

geglichenem Säureüberschuß, Säuredefizit, Alkaliüberschuß und Alkalidefizit zu sprechen, obwohl auch hiermit noch nicht jeder Zustand exakt genug bestimmt ist. Jedenfalls aber reicht die alleinige Bezeichnung Azidose und Alkalose heute nicht mehr aus, um die verschiedenen Zustände des Säurebasenhaushalts des Blutes zu kennzeichnen.

Zum Schluß der Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Hahn für die gütige Ueberlassung des Themas und Uebernahme des Referates sowie für die liebenswürdige Beratung und Durchsicht der Arbeit ergebenst zu danken.

Lebenslauf

Als Sohn des Kaufmanns Bernhard Freund und seiner Ehefrau Johanna, geb. Schirmer, wurde ich, Emil Freund, am 10. Juli 1895 in München geboren. Nach neunjährigem Besuch des Maxgymnasiums und Realgymnasiums in München bestand ich im Juli 1914 die Reifeprüfung und machte als aktiver Offizier des 3. Bayer. Infanterie-Regiments den Feldzug mit. Anfang 1920 erhielt ich infolge der Heeresverminderung meinen Abschied. 10 Jahre war ich dann kaufmännisch im Geschäft meines Vaters tätig. Im Herbst 1930 entschloß ich mich zum Studium der Zahnheilkunde. Ich studierte ausschließlich in München, wo ich im Frühjahr 1932 die zahnärztliche Vorprüfung und im April 1934 das zahnärztliche Staatsexamen bestand. Die Approbation als Zahnarzt erhielt ich am 24. April 1934.

Literatur-Verzeichnis

1. Asher L.: Schweiz. med. Wschr. 1927, S. 902.
2. Barcroft: The respiratory function of the blood 1925.
3. Baumann J.: Dtsch. Ztschr. f. Chirurgie, Bd. 234, S. 56.
4. Baumann J.: Ztschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 73, S. 180.
5. Bergmann u. Stähelin: Handbuch d. inn. Med., Bd. 4, 1926.
6. Bethe-Bergmann: Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol., Bd. V, VI, XVI.
7. Bockelmann u. Rother: Ztschr. f. exp. Med. 1933, S. 189.
8. Conway & Thomas: Journal of Physiol., Bd. 57, X.
9. Dennig: Zentralbl. inn. Med. 1932, Nr. 7, S. 194.
10. Dennig, Peters: Arch. f. exp. Pathol., Bd. 165, S. 161.
11. Erdt: Arch. f. klin. Med. 117.
12. Gollwitzer-Meier: Klin. Wschr. 1923, Nr. 40, S. 1827.
13. Gottschalk J.: Inaug. Diss. Rostock 1931. Ueber acidot. u. alkalotisch wirkende Mittel.
14. Hahn A.: Grundriß der Biochemie f. Studierende 1932.
15. Hasselbach K. A.: Bioch. Ztschr. 78, S. 112.
16. Hasselbach K. A.: Bioch. Ztschr. 26, S. 131.
17. Hasselbach K. A.: Bioch. Ztschr. 74, S. 48.
18. Hasselbach u. Gammeltoft: Bioch. Ztschr. 68.
19. Henderson L. J.: Ergeb. d. Physiol. VIII 1909, S. 257.
20. Higgins: Americ. J. of Physiol. 34.
21. Henderson L. J.: J. of biol. Chem. 45, S. 189.
22. Hochrein, Dill, Henderson: Arch. f. exp. Pathol., Bd. 143, S. 129.
23. Hoeber R.: Arch. f. Physiol., Bd. 81 u. 99.
24. Jenni E.: Bioch. Ztschr., Bd. 87, S. 331.
25. Landois: Lehrbuch d. Physiol. d. Menschen 1929.
26. Laubender W.: Arch. f. exp. Pathol., Bd. 165, S. 1, 13.
27. Lichtwitz: Klin. Chemie 1918.
28. Lichtwitz-Mainzer: Med. Klinik 1926, S. 1554.
29. Loew: Med. Klinik 1928/4, S. 1869.
30. Lublin A.: Dtsch. med. Wschr. 1923, Nr. 45, S. 1412.
31. Lundsgaard Chr.: Bioch. Ztschr. 41, S. 247, 256.
32. Neuschlosz S. M.: Ztschr. f. ges. exp. Med., Bd. 87, 1933, S. 161.
33. Noorden v.: Handb. d. Pathologie d. Stoffwechsels.
34. Noorden-Isaak: Die Zuckerkrankheit. 1927.
35. Oppenheimer C.: Handb. d. Biochemie, Bd. 6, 1926.
36. Peipe A.: Inaug.-Dissertation Breslau 1926.
37. Porges O.: Die Naturwissenschaften, 1923, S. 70.
38. Porges, Leimdörfer: Ztschr. f. klin. Med. 77.
39. Slyke van D. D.: J. of biol. Chem. 48, S. 157.
40. Sonne u. Jarlöv: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 124.
41. Schäfer H.: Inaug.-Dissertation Breslau 1927 (Schwangerschaftsacidose).
42. Straub H.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 109, Bd. 3/4, S. 223.
43. Straub H.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 163, Bd. 3/4, S. 144.
44. Straub-Meier: Ztschr. f. ges. exp. Med. 32, S. 229.
45. Straub-Meier: Bioch. Ztschr. 124, S. 259.
46. Straub H.: Neue Deutsche Klinik 1927, Bd. 1.
47. Walter F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 7, S. 148.
48. Winterstein H.: Arch. f. Physiol., Bd. 138, S. 167.
49. Winterstein H.: Arch. f. Physiol., Bd. 187, S. 293.
50. Winterstein H.: Biochem. Ztschr., Bd. 70, S. 46.